Aus dem Pharmakologischen Institut der Tierärztlichen Fakultät der Universität München.
Vorstand: Professor Dr. Jodlbauer.

Der Kalkgehalt im Serum bei Oxalsäure- und Fluorvergiftung.

✶

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der veterinärmedizinischen Doktorwürde der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität zu München.

Vorgelegt von Karl Fleischmann, Tierarzt aus Fürth (Bayern).

✶

Buchdruckerei Max König, Fürth (Bayern)
1927.

Referent:
Professor Dr. A. Jodlbauer.

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit gewidmet.

Oxalate und Fluoride haben die gemeinsame Eigenschaft Kalk zu binden. Daß sie auch bei Einverleibung in den Organismus Kalk binden ersieht man daraus, daß im Blute der mit Natriumoxalat vergifteten Tiere sich Kristalle von oxalsaurem Kalk finden, daß bei der miskrospischen Untersuchung der Niere die Harnkanälchen von oxalsaurem Kalk vollgepropft sind und daß schließlich 80 % der Oxalsäure als oxalsaurer Kalk im Harne ausgeschieden werden.

Man hat die Theorie aufgestellt, daß die Giftwirkung der Oxalate und Fluoride auf dem Kalkentzug des Organismus beruht. Gestützt ist diese Theorie durch die Tatsache, daß es selbst bei schweren Vergiftungen gelingt, durch Zufuhr von Calcium- oder Strontiumsalzen die Giftwirkung zurückzubilden. Das haben für die Oxalate Januschke[1]), für die Fluoride Schlick[2]) (unter Leitung Tappeiners und Jodlbauers) als erste nachgewiesen.

Diese entgiftende Wirkung der Calciumsalze könnte darauf beruhen, daß sie die im Organismus noch vorhandene, noch nicht als Kalk gebundene Oxalsäure binden und dadurch entgiften.

Es ist jedoch entsprechend der obigen Hypothese möglich, daß die Kalkzufuhr die Bedeutung hat, den lebensnotwendigen, durch die Bindung an Oxalsäure aber verlorenen Kalk zu ersetzen.

Für die Oxalsäure hat Januschke letzteres wahrscheinlich gemacht. Ein durch Oxalsäure gelähmtes Herz konnte durch Zufuhr von Calciumchlorid wieder zum Schlagen gebracht werden, selbst wenn das Herz schon längere Zeit stille stand. Würde das Wesen der Oxalsäurevergiftung nur auf einer Bindung der Oxalsäure beruhen, dann müßte Bariumchlorid, welches ebenfalls die Oxalsäure bindet, ähnlich wirken wirken wie Calciumchlorid, was aber nicht der Fall ist. Allerdings ist zu bedenken, daß Bariumchlorid im Gegensatz zum Calciumchlorid schon in kleinen Dosen das Herz lähmt.

Soweit ich die Literatur übersehen konnte, sind noch keine Angaben vorhanden, inwieweit bei der Oxalsäure- und Fluornatriumvergiftung der Kalkgehalt des Blutes vermindert wird. Der Anregung Jodlbauers folgend, habe ich über die Verschiebung des Kalkspiegels im Blute bei den beiden oben genannten Vergiftungen Versuche angestellt.

Den Blutkalkgehalt bestimmte ich nach der Methode von de Waard[3]). Sie besteht im Prinzip darin: Eindampfung von Serum mit konzentrierter HCl und

---

[1]) Januschke, H., „Aufhebung der Oxalsäuere-Vergiftung am Frosch". Archiv für experiment. Phathologie und Pharmakologie, Bd. 61, S. 363 ff, 1909.

[2]) Schlick, A., „Die Wirkung des Chlorcalciums bei Fluornatrium-Vergiftung" (Kastner und Callwey, München).

[3]) De Waard, D. J. (Physiolog. Instit. d. Univers. Groningen) „Mikrobestimmungen des Calciums im Blute, Serum und anderen organischen Substanzen". Biochemische Zeitschrift Bd. 97, S. 176, 1919.

Veraschung, Lösung der Asche mit verdünnter HCl; Verbringung der Lösung in spitz zulaufende Zentrifugengläschen; Fällung des Kalkes mit Ammoniumoxalat + Ammoniak + Eisessig: Abzentrifugieren des Niederschlags; mindestens zweimaliges Waschen desselben mit destilliertem Wasser, mit jedesmaligem Zentrifugieren; Lösung des Niederschlags mit 0,5 ccm verdünnter H_2SO_4 (1:2) im Wasserbad bei 50° C und Titrierung mit n/100 K Mn O_4-Lösung. De Waard hat weiterhin angegeben, daß eine Calciumbestimmung im Serum auch ohne vorhergehende Veraschung möglich ist. Anstatt das Serum zu veraschen, wird es sofort mit Ammoniumoxalat versetzt und der Niederschlag abzentrifugiert. Im übrigen wird dann nach der oben beschriebenen Methode weiterverfahren (Auswaschen usw.). Daß beide Methoden gleiche Werte liefern, habe ich mich aus einer Reihe von Parallelversuchen überzeugt. Für die meisten Versuche wendeten wir daher die Analyse ohne Veraschung an.

Als Versuchstiere dienten Kaninchen. Nur einzelne orientierende Versuche wurden mit Hühnern angestellt. Die Blutentnahme erfolgte bei den Kaninchen aus der Ohrvene, bei den Hühnern aus der Flügelvene, bei moribunden Versuchstieren aus der Carotis.

Um den Kalkspiegel des Blutes nicht durch die Fütterung zu beeinflussen, wurde kalkarme Nahrung und kalkfreies Wasser gereicht. Die Versuchstiere erhielten pro Tag durchschnittlich 50—100 g Hafer und etwa 50 ccm Wasser. Im übrigen hat sich gezeigt, daß bei Normaltieren Ernährung mit Rüben oder mit Hafer den Kalkspiegel im Blute nicht verändert, was auch Billigheimer[4]) erwähnt.

Bei unseren Versuchen bedienten wir uns durchgehend einer 3%igen wässerigen Lösung des neutralen Natriumoxalates, bezw. einer 2%igen wässerigen Lösung des Natriumfluorides. Beide Präparate — von der Firma Kahlbaum bezogen — wurden von uns nochmals umkristallisiert. Ihre Lösungen reagierten neutral.

Die Injektionen erfolgten subkutan; denn bei Darreichungen per os besteht bei den Oxalaten die Möglichkeit, daß im Darmkanal schon ein großer Teil der Oxalsäure durch Mikroben zerstört wird.

Versuche mit Natriumoxalat.

Die Wirkung der Oxalate auf den Organismus ist schon vielfach und eingehend beschrieben worden. Es sei in diesem Zusammenhang nur auf die Arbeiten von R. Koch[5]), H. Friedenthal[6]), Chiari und Fröhlich[7]), Januschke[8]), Pohl[9]), Loewi[10]), W. E. Dixon[11]) u. a. hingewiesen.

[4]) Billigheimer. „Der Calciumspiegel im Blute und seine Beeinflussung durch verschiedene Gifte". Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 6.

[5]) R. Koch. „Wirkung der Oxalate". Archiv für experiment. Pathолog. u. Pharmakologie. Bd. 14, S. 153, 1881.

[6]) H. Friedenthal. „Ueber die Giftwirkung der Seifen u. a. kalkfällender Mittel". Engelmanns Archiv für Physiologie, 1901, S. 145.

[7]) Chiari und Fröhlich. „Erregbarkeitsänderung des Nervensystems durch Kalkentziehung". Archiv für experim. Pathолog. und Pharmakologie, Bd. 64, S. 219, 1911.

[8]) H. Januschke. „Aufhebung der Oxalsäurevergiftung am Frosch". Archiv für experiment. Pathолog. u. Pharmakologie, B. 61, S. 363, 1909.

[9]) Pohl. „Toxische Säuren der aliphatischen Reihe. Die Oxalsäure." Heffters Handb. d. experiment. Pharmakologie, I, S. 860, 1923.

[10]) Loewi. Arch. f. experiment. Phatolog. u. Pharmakologie, Bd. 70, S. 346, 1912.

[11]) W. E. Dixon. „Manual of Pharmakology".

Betreff der toxischen Dosen findet sich bei Koch die Angabe, daß 0,25 g Natriumoxalat subkutan innerhalb einer halben bis zweieinhalb Stunden ein Kaninchen töten. Das Gewicht der Kaninchen ist nicht angegeben, sodaß eine Umrechnung pro Kilo Tier nicht möglich war. Wir wählten daher die Dosis von 0,12 g pro Kilo Körpergewicht subkutan, die bei einmaliger Injektion, verteilt auf drei Stellen, zu schweren Vergiftungen, aber nicht zum Tode führte. Für die weniger akut verlaufenden Fälle wählten wir die Dosis von 0,05 g pro Kilo Körpergewicht subkutan. Diese Menge 8 mal, in Zwischenräumen von je einem Tag gegeben, führte zum Tode; um noch langsamer verlaufende Vergiftungen zu setzen, injizierten wir 0,005—0,01 g pro Kilo Körpergewicht subkutan, während mehrerer Wochen.

I.) Akut verlaufende Vergiftungen bei Kaninchen.

1. Versuch mit 0,12 g Oxalat pro Kilo subkutan.

Gewicht des Tieres: 2720 g.

9^{15}: Injektion von 10,8 ccm der 3%igen Lösung.
9^{50}: Zuckungen am ganzen Körper, Atemfrequenz sehr gesteigert.
10^{10}: Atmung wird ruhiger, Pupille erweitert.
11^{25}: Das Zittern nimmt ab, Unruheerscheinungen bestehen weiter.
Ab 12^{50}: Allmähliche Beruhigung.

Am folgenden Tage ist die Nahrungsaufnahme stark vermindert. Erst am fünften Tage nimmt das Tier wieder seine gewohnte Menge Hafer zu sich.

Ca-Bestimmungen im Serum.

Blutentnahme	Ca Gehalt pro ccm Serum in mg	Verminderung des Ca Gehaltes im Serum in Proz.
Vor der Injektion	0,176 mg	
2 Stunden nach der Injektion	0,136 mg	22,75 %
7 Stunden nach der Injektion	0,152 mg	13,54 %
26 Stunden nach der Injektion	0,161 mg	8,5 %
72 Stunden nach der Injektion	0,159 mg	9,5 %

2. Versuch mit 0,12 Oxalat pro Kilo subkutan.

Gewicht des Tieres: 1720 g

9^{15}: Injektion von 6,8 ccm der 3%igen Lösung
9^{45}: Unruheerscheinungen, Atemfrequenz erhöht.
10^{15}: Das Kaninchen wurde getötet, da aus der Ohrenvene kein Blut für die Analyse zu gewinnen war.

Ca-Bestimmungen im Serum.

Blutentnahme	Ca Gehalt pro ccm Serum in mg	Verminderung des Ca Gehaltes im Serum in Proz.
Vor der Injektion	0,176 mg	
60 Minuten nach der Injektion	0,160 mg	9,1 %

Die beiden Versuche ergaben, daß durch die Injektion von 0,12 g Natriumoxalat pro Kilo eine Kalkverminderung im Serum bis zu 22,5% erfolgte. Die stärkste Erniedrigung fand sich 2 Stunden nach der Injektion, nämlich 22,7%. Der verlorene Kalk im Serum wird aber rasch wieder ersetzt, da 7 Stunden nach der Injektion der Verlust nur mehr ca. 1,3% betrug.

II.) Weniger akut verlaufende Vergiftungen bei Kaninchen.

1. Versuch mit 0,04 Natriumoxalat subkutan (3 mal injiziert).

Gewicht des Tieres: 2750 g.

1. Tag: 0,04 Oxalat pro Kilo: keine Vergiftungserscheinungen.
2. Tag: 0,04 Oxalat pro Kilo: Unruhe, Nahrungsaufnahme vermindert, Gewichtsverlust: 60 g.
3. Tag: 0,04 Oxalat pro Kilo: Nahrungsaufnahme weiterhin vermindert, Gewichtsabnahme: 100 g, Atemfrequenz esteigert, Unruheerscheinungen. Da aus der Ohrvene nicht genug Blut zu erhalten war, wurde das Tier 1 Stunde nach der Injektion entblutet.

Ca-Bestimmungen im Serum.

Blutentnahme	Ca-Gehalt pro ccm Serum in mg	Verminderung des Ca Gehaltes im Serum in Proz.
Vor der Injektion	0,173 mg	
1 Stunde nach der 3. Injektion	0,170 mg	ca. 2%

Sektionsbefund: Herz in diastolischer Stellung mit Blut gefüllt. Im gehärteten Präparat der Niere fanden sich Kristalle von oxalsauerem Kalk, manche in Rosetten-, andere in Bisquitform. Die Form ist vielfach verwischt.

2. Versuch mit 0,05 Natriumoxalat pro Kilo subkutan (8 mal injiziert).

Gewicht des Tieres: 2300 g.

1. Tag: 0,05 Oxalat pro Kilo subkutan: Ohne sichtbare Wirkung.
2. Tag: 0,05 Oxalat pro Kilo subkutan: Unruheerscheinungen, Atemfrequenz gesteigert.
3. Tag: 0,05 Oxalat pro Kilo subkutan: Nachlassen der Fresslust, Gewichtsabnahme 50 g.
4. Tag: 0,05 Oxalat pro Kilo subkutan: Zunehmende Schwäche, Verweigern der Nahrung, Gewichtsabnahme 70 g
5. Tag: 0,05 Oxalat pro Kilo subkutan: Einzelne Streckkrämpfe, Gewichtsabnahme 110 g.
6. Tag: 0,05 Oxalat pro Kilo subkutan: Atemfrequenz sehr gesteigert, Gewichtsabnahme 200 g.
7. Tag: 0,05 Oxalat pro Kilo subkutan: Dieselben Erscheinungen, Gewichtsabnahme 480 g.
8. Tag: 0,05 Oxalat pro Kilo subkutan: Tier außerordentlich matt, vollkommen teilnahmslos. Respiration langsam und tief. 30 Minuten

nach der Injektion Zuckungen am ganzen Körper, Verengerung der Pupille. Da das Verenden des Tieres bevorstand, wurde es von der Carotis aus entblutet.

Ca-Bestimmungen im Serum.

Blutentnahme	Ca Gehalt pro ccm Serum in mg	Verminderung des Ca Gehaltes im Serum in Proz.
Vor der Injektion	0,172 mg	
15 Minuten nach der 3. Injektion	0,164 mg	4,7 %
15 Minuten nach der 8. Injektion	0,118 mg	31,4 %
70 Minuten nach der 8. Injektion	0,056 mg	65,6 %

Bei 0,05 g Natriumoxalat pro Kilo Körpergewicht subkutan ist nach den ersten Injektionen — wenigstens nicht 15 Minuten nach der Injektion — der Kalkspiegel im Blute nicht wesentlich vermindert. Bei Wiederholungen der Injektionen nimmt die Verminderung des Kalkgehaltes im Serum zu. Bei der 8. Injektion betrug der Kalkverlust 15 Minuten nach der Injektion 31,4 %, 70 Minuten nach der Injektion 65,6 %.

Orientierende Versuche mit Hühnern.

1. Versuch mit 0,12 g Natriumoxalat pro Kilo Körpergewicht subkutan (4 mal injiziert).

Gewicht des Tieres: 1670 g.

1. Tag: 0,12 g Natriumoxalat pro Kilo Tier subkutan: einige Stunden nach der Injektion sind die Exkremente auffallend dünnflüssig und grün.
2. Tag: 0,12 g Natriumoxalat pro Kilo subkutan: die Exkremente sind ebenso beschaffen, Futter- und Getränkeaufnahme sistiert vollkommen, die Atemfrequenz ist etwas erhöht.
3. Tag: 0,12 g Natriumoxalat pro Kilo subkutan: Das Tier sitzt teilnahmslos auf der Stange des Käfigs nnd nimmt keine Nahrung auf. Die Respiration ist langsam und tief.
4. Tag: 0,12 g Natriumoxalat pro Kilo subkutan: Das Tier liegt matt und teilnahmslos auf dem Boden des Käfigs und erhebt sich auch nicht mehr auf Reiz. An den Injektionsstellen starke Schwellungen. Die Exkremente sind weiterhin dünnflüssig und grün. Der Kamm ist bläulich verfärbt. 7 Stunden nach der Injektion wurde das Tier im Verenden von der Carotis aus entblutet.

Ca-Bestimmungen im Serum.

Blutentnahme	Ca Gehalt pro ccm Serum in mg	Verminderung des Ca Gehaltes im Serum in Proz.
Vor der Injektion	0,168 mg	
2 Stunden nach der 1. Injektion	0,152 mg	9,4 %
7 Stunden nach der 4. Injektion	0,126 mg	25,0 %

Der Versuch ergibt, daß 0,12 g Natriumoxalat, 4 mal in Abständen von je einem Tag injiziert, den Tod eines Huhnes herbeiführen. Vergleicht man damit die toxische bezw. letale Dosis des Natriumoxalates beim Kaninchen, bei dem die einmalige Injektion von

0.12 g Natriumoxalat pro Kilo Körpergewicht subkutan schon die schwersten Vergiftungserscheinungen hervorruft, dann liegt der Schluß nahe, daß Hühner gegen subkutane Injektionen von Natriumoxalat viel widerstandsfähiger sind als Kaninchen. Diese Annahme wird weiterhin bestätigt durch einen anderen Versuch, der zu anderen Zwecken im Instutit ausgeführt wurde. Einer Henne wurde, genau wie bei unserem Versuch, 4 mal in Abständen von je einem Tag 0,12 g Natriumoxalat pro Kilo Körpergewicht subkutan injiziert. Das Tier blieb nach der 4. Injektion noch 72 Stunden am Leben.

Der Kalkspiegel im Serum war bei unserem Versuche mit der Henne 2 Stunden nach der 1. Injektion von 0,12 g Natriumoxalat pro Kilo Körpergewicht nur um 9,4 % vermindert. Bei unserem Parallelversuch am Kaninchen erhielten wir 2 Stunden nach der einmaligen Injektion von 0,12 g Natriumoxalat pro Kilo eine Verminderung des Kalkgehaltes im Serum um 22,7%. Die Verminderung des Kalkspiegels im Serum bei der moribunden Henne (7 Stunden nach der 4. Injektion) betrug 25%.

Chronisch verlaufende Vergiftungen beim Kaninchen.

1. Versuch mit 0,01 g Oxalat pro Kilo Körpergewicht subkutan (11 mal injiziert).

Gewicht des Tieres: 2800 g.

1. Tag: 0,01 g Natriumoxalat pro Kilo Körpergewicht subkutan: keine sichtbare Wirkung.
2. Tag: 0,01 g Natriumoxalat: Nahrungsaufnahme 75 g Hafer, Gewichtsverlust 6 %.
3. Tag: 0,01 g Natriumoxalat: Nahrungsaufnahme 60 g Hafer, Gewichtsverlust 9 %.
4. Tag: 0,01 g Natriumoxalat: Nahrungsaufnahme 50 g Hafer, Gewichtsverlust 10 %.
5. Tag: 0,01 g Natriumoxalat: Nahrungsaufnahme 30 g Hafer, Gewichtsverlust 14 %.
6. Tag: 0,01 g Natriumoxalat: Nahrungsaufnahme 30 g Hafer, Gewichtsverlust 20 %.
7. Tag: 0,01 g Natriumoxalat: keine Nahrungsaufnahme, Gewichtsverlust 24 %, Atemfrequenz etwas erhöht.
8. Tag: 0,01 g Natriumoxalat: keine Nahrungsaufnahme, Gewichtsverlust 26 %, Haarkeid glanzlos, nicht anliegend.
9. Tag: 0,01 g Natriumoxalat: keine Nahrungsaufnahme, Gewichtsverlust 29 %. Tier teilnahmslos und matt.
10. Tag: 0,01 g Natriumoxalat: keine Nahrungsaufnahme, Gewichtsverlust 31 %.
11. Tag: 0,01 g Natriumoxalat: keine Nahrungsaufnahme, Gewichtsverlust 32 %. Leichtes Zittern am ganzen Körper. 60 Minuten nach der Injektion wurde das Tier von der Carotis aus entblutet.

Ca-Bestimmungen im Serum.

Blutentnahme	Ca Gehalt pro ccm Serum in mg	Verminderung des Ca Gehaltes im Serum in Proz.
Vor der Injektion	0,173 mg	
60. Minuten nach der 11. Injektion	0,171 mg	1,8 %

2. Versuch mit 0,005 g Oxalat pro Kilo Körgergewicht subkutan (26 mal injiziert).

Gewicht des Tieres: 2725 g

1. Tag: 0,005 g Natriumoxalat pro Kilo Körgergewicht subkutan: keine sichtbare Wirkung.
2. Tag: 0,005 g Natriumoxalat: Gewichtsabnahme 1 %.
3. Tag: 0,005 g Natriumoxalat: Futteraufnahme normal (75 g Hafer).
4. Tag: 0,005 g Natriumoxalat: Futteraufnahme 70 g Hafer. Gewichtsverl. 2 %.
5. Tag: 0,005 g Natriumoxalat: Futteraufnahme 60 g Hafer. Gewichtsverl. 7 %.
6. Tag: 0,005 g Natriumoxalat: Futteraufnahme 50 g Hafer. Gewichtsverl. 9 %.
7. Tag: 0,005 g Natriumoxalat: Futteraufnahme 30 g Hafer. Gewichtsverl. 12 %.
8. Tag: 0,005 g Natriumoxalat: Futteraufnahme 25 g Hafer. Gewichtsverl. 13 %.
9. Tag: 0,005 g Natriumoxalat: keine Futteraufnahme. Gewichtsverlust 15 %.
10. Tag: 0,005 g Natriumoxalat: keine Futteraufnahme. Gewichtsverlust 17,5 %.
11. Tag: 0,005 g Natriumoxalat: keine Futteraufnahme. Gewichtsverlust 18,5 %.
12. Tag: 0,005 g Natriumoxalat; keine Futteraufnahme. Gewichtsverlust 19 %.
13. Tag: 0,005 g Natriumoxalat: minimale Futteraufnahme (25 g Hafer).
14. Tag: 0,005 g Natriumoxalat: minimale Futteraufnahme (10 g Hafer). Gewichtsverlust 20 %.
15. Tag: 0,005 g Natriumoxalat: minimale Futteraufnahme (15 g Hafer). Gewichtsverlust 21 %.
16. Tag: 0,005 g Natriumoxalat: keine Futteraufnahme. Gewichtsverlust 22 %.
17. Tag: 0,005 g Natriumoxalat: keine Futteraufnahme. Gewichtsverlust 23 %.
18. Tag: 0,005 g Natriumoxalat: keine Futteraufnahme. Gewichtsverlust 24,5 %.
19. Tag: 0,005 g Natriumoxalat: keine Futteraufnahme. Gewichtsverlust 25 %. Das Haarkleid wird struppig.
20. Tag: 0,005 g Natriumoxalat; keine Futteraufnahme. Gewichtsverlust 26 %. Das Tier ist teilnahmslos und matt.
21. Tag: 0,005 g Natriumoxalat: keine Futteraufnahme. Gewichtsverlust 27 %.
22. Tag: 0,005 g Natriumoxalat: keine Futteraufnahme. Gewichtsverlust 29 %. Atemfrequenz etwas erhöht.
23. Tag: 0,005 g Natriumoxalat: keine Futteraufnahme. Gewichtsverlust 30 %. Die Schwäche nimmt rasch zu.
24. Tag: 0,005 g Natriumoxalat: keine Futteraufnahme. Gewichtsverlust 32 %. Leichtes Zittern am ganzen Körper.
25. Tag: 0'005 g Natriumoxalat: keine Futteraufnahme. Gewichtsverlust 36 %. Das Tier vermag nur mit Mühe das Gleichgewicht zu erhalten.
26. Tag: 0,005 g Natriumoxalat: keine Futteraufnahme. Gewichtsverlust 39 %. Krampfartige Zuckungen am ganzen Körper, 30 Minuten nach der Injektion wurde das Tier aus der Carotis entblutet.

Ca-Bestimmungen im Serum.

Blutentnahme	Ca Gehalt pro ccm Serum in mg	Verminderung des Ca Gehaltes im Serum in Proz.
Vor der Injektion	0,173 mg	
30 Minuten nach der 10. Injektion	0,160 mg	8 %
30 Minuten nach der 26. Injektion	0,144 mg	17 %

Die chronisch verlaufenden Vergiftungen ergeben als Haupterscheinung die schon nach den ersten Injektionen eintretende Verminderung des Körpergewichts und die allmähliche Verweigerung der Nahrungsaufnahme. Die Gewichtsverluste betrugen bei dem Tier mit 0,01 g Natriumoxalat pro Kilo nach der 5. Injektion 14 %. bei dem Tier mit 0,005 g Natriumoxalat pro Kilo 9 %. nach 10 Tagen beim

1. Tier 31 %, beim 2. Tier 17,5 %, am 20. Tag beim 2. Tier 25 %, am 26. Tag 39 %. Das Zittern der Tiere tritt erst kurz vor dem Tode ein. Der Calciumgehalt im Serum ist bei diesen chronisch vergifteten Tieren nur wenig vermindert. Die Abnahme betrug bei dem Tier mit 0,01 g Natriumoxalat nach der 10. Injektion nur 1,8 %, bei dem Tier mit 0,005 g Oxalat 8 %. Erst nach der 26. Injektion nach tagelanger Verweigerung jeglicher Futteraufnahme betrug die Abnahme des Calciumgehaltes 17 %.

Versuche mit Natriumfluorid.

Die ersten Untersuchungen über die Wirkung der Fluoride auf den Organismus stammen von Rabuteau [1]), Tappeiner [2]) und Schulz [3]), später hat Schlick [4]) darüber gearbeitet.

Tappeiner gibt an, daß 0,08g Natriumfluorid pro Kilo Körpergewicht und einen Tag darauf 0,13 g Natiumfluorid pro Kilo subkutan ein Kaninchen 3 Stunden nach der 2. Injektion töten. In der Arbeit von Schulz findet sich keine Angabe des Körpergewichts der Versuchstiere, sodaß wir seine Dosen nicht pro Kilo Körpergewicht umrechnen konnten.

Um eine akute Vergiftung zu setzen, injizierten wir zuerst je 0,06 Natriumfluorid an zwei aufeinanderfolgenden Tagen. In der Nacht vom 2. zum 3. Tag ging das Versuchstier ein, sodaß wir leider kein Blut für unsere Analysen erhalten konnten. Wir setzten daher beim 2. Versuch unsere Dosen auf 0,05 g Natriumfluorid pro Kilo Körpergewicht herab und injizierten diese Dosis 3 mal an je 3 aufeinanderfolgenden Tagen. 3 Stunden 40 Minuten nach der 3. Injektion war das Tier moribund.

Um eine chronisch verlaufende Vergiftung hervorzurufen, injizierten wir 0,015 g Natriumfluorid pro Kilo Körpergewicht.

Akut verlaufende Vergiftungen beim Kaninchen.

1. Versuch mit 0,06 g Natriumfluorid pro Kilo Köpergewicht subkutan (2 mal injiziert).

Gewicht des Tieres: 2380 g.

1. Tag: 0,06 g Natriumfluorid pro Kilo Körpergewicht subkutan: leichte vorübergehende Zuckungen in der Rückenmuskulatur. Die Atemzüge sind unregelmäßig und tief.

---

[1]) Rabuteau. Etude expérimentale sur les effets physiologiques des fluorures. Paris 1867. Baillière.

[2]) Tappeiner. Arch. f. experiment. Pathol. u. Pharmakologie. Bd. 25, S. 20 ff., Bd. 27, S. 108 ff.

[4]) Schulz. Ebenda, Bd. 25, S. 327 ff.

[3]) Schlick. Die Wirkung des Clorcalciums bei Fluornatriumvergiftung. München, Kastler u. Callwey.

2. Tag: 0,06 g Natriumfluorid pro Kilo Körpergewicht subkutan: Haarkleid gesträubt, Zuckungen längs der ganzen Wirbelsäule und besonders an den Ohren, Respiration stark beschleunigt. 6 Stunden nach der Injektion geringer Speichelfluß. Nahrungsaufnahme vermindert (30 g Hafer).

Am 3. Tage wurde das Tier verendet aufgefunden. Eine Calciumbestimmung im Serum konnte daher nicht vorgenommen werden.

Sektionsbefund: sehr stark ausgeprägte Todesstarre, Lungen ohne Befund, Leber sehr blutreich, Herz stark kontrahiert, die großen Gefäße wenig gefüllt, Darmschleimhaut bis zum Dickdarm stark hyperämisch, der in der Blase enthaltene Harn stark eiweißhaltig.

2. Versuch mit 0,05 g Natriumfluorid pro Kilo Körpergewicht subkutan (3 mal injiziert).

Gewicht des Tieres: 2270 g.

1. Tag: 0,05 g Natriumfluorid pro Kilo subkutan: 5 Minuten nach der Injektion zeigt das Tier motorische Unruhe, nach einer $^1/_2$ Stunde Beruhigung.
2. Tag: 0,05 g Natriumfluorid pro Kilo subkutan: Tier sehr matt und kaum zu Bewegungen zu veranlassen. Futteraufnahme sistiert. Gewichtsverlust 4 %.
3. Tag: 10^{10} Uhr 0,05 g Natriumfluorid pro Kilo subkutan: das Haarkleid ist struppig.
10^{40} Uhr. Tier liegt im Käfig und hebt den Kopf nicht mehr, in der Muskulatur der Mundgegend vereinzelte Zuckungen.
11 Uhr. Atmung bald langsam und tief, bald beschleunigt und oberflächlich.
11^{20} Uhr. Leichtes Zittern an den Ohren.
12^{05} Uhr. Das Tier beginnt zu speicheln (1 Tropfen dünnflüssiger Speichel in der Minute). Die Zuckungen in der Mundgegend, am Hals und an den Ohren nehmen zu.
12^{20} Uhr. Atemfrequenz vermindert, sehr starkes Zittern der Ohren, des Kopfes und der gesamten Nackenmuskulatur, die Salivation wird stärker (2 Tropfen dünnflüssiger Speichel pro Minute).
12^{55} Uhr. Starkes Zittern am ganzen Körper.
1^{10} Uhr. Das Tier taumelt und vermag nur mit Mühe das Gleichgewicht zu erhalten. In Zwischenräumen von einigen Minuten ruckartige Zuckungen über den ganzen Körper.
1^{50} Uhr. Exitus.

Sektionsbild: Totenstarre, die gleich beim Tode einsetzte, sehr ausgeprägt. Respirationstraktus ohne Befund, Herz stark kontrahiert, in den Vorhöfen geronnenes Blut; Leber und Niere stark hyperämisch, die Rindenschicht der Niere lokal fleckig injiziert.

Ca-Bestimmungen im Serum.

Blutentnahme	Ca Gehalt pro ccm Serum in mg	Verminderung des Ca Gehaltes im Serum in Proz.
Vor der Injektion	0,174 mg	
30 Minuten nach der 3. Injektion	0,126 mg	28 %
190 Minuten nach der 3. Injektion	0,096 mg	45 %
220 Minuten nach der 3. Injektion	0,088 mg	49,5 %

Chronisch verlaufende Vergiftung beim Kaninchen.

Versuch mit 0,015 g Natriumfluorid pro Kilo Körpergewicht subkutan.

Gewicht des Tieres: 2250 g.

1. Tag: 0,015 g Natriumfluorid pro Kilo Körpergewicht subkutan: ohne sichtbare Wirkung.
2. Tag: 0,015 g Natriumfluorid. Schwellung an der Injektionsstelle.
3. Tag: 0,015 g Natriumfluorid. Gewichtsverlust 1 %.
4. Tag: 0,015 g Natriumfluorid. Futteraufnahme 70 g Hafer, Gewichtsverl. 2,5 %.
5. Tag: 0,015 g Natriumfluorid. Futteraufnahme 70 g Hafer, Gewichtsverl. 3,7 %.
6. Tag: 0,015 g Natriumfluorid. Gewichtsverlust 5 %.
7. Tag: 0,015 g Natriumfluorid. Futteraufnahme 65 g Hafer, Gewichtsverl. 6 %.
8. Tag: 0,015 g Natriumfluorid. Futteraufnahme 70 g Hafer, Gewichtsverl. 7 %.
9. Tag: 0,015 g Natriumfluorid. Die Haut an den Injektionsstellen ist lederartig verdickt, das Haarkleid struppig und glanzlos. Beginn der verminderten Futteraufnahme (etwa 30 % der normalen Hafermenge).
10. Tag: 0,015 g Natriumfluorid. Futteraufnahme 30 g Hafer, Gewichtsverl. 9 %.
11. Tag: 0,015 g Natriumfluorid. Futteraufnahme 50 g Hafer, Gewichtsverl. 11 %.
12. Tag: 0,015 g Natriumfluorid. Futteraufnahme 45 g Hafer, Gewichtsverl. 12 %.
13. Tag: 0,015 g Natriumfluorid. Futteraufnahme 50 g Hafer, Gewichtsverl. 14 %.
14. Tag: 0,015 g Natriumfluorid. Futteraufnahme 50 g Hafer, Gewichtsverl. 16 %. Auffallend ist der starke Haarausfall. Zuweilen ist leichtes Zittern an den Ohren zu beobachten.
15. Tag: 0,015 g Natriumfluorid. Futteraufnahme 30 g Hafer, Gewichtsverl. 18 %.
16. Tag: 0,015 g Natriumfluorid. Futteraufnahme 50 g Hafer, Gewichtsverl. 20 %.
17. Tag: 0,015 g Natriumfluorid. Futteraufnahme 40 g Hafer, Gewichtsverl. 21 %. Das Tier ist außerordentlich matt und vermag sich nur mit Mühe auf den Beinen zu halten. Ohrenzittern.
18. Tag: 0,015 g Natriumfluorid. Futteraufnahme 30 g Hafer, Gewichtsverl. 24 %. Zuckungen an der Muskulatur des Kopfes und der Ohren bis zwei Stunden nach der Injektion.
19. Tag: 0,015 g Natriumfluorid. Futteraufnahme 30 g Hafer, Gewichtsverl. 26 %. Allgemeinbefinden unverändert.
20. Tag: 0,015 g Natriumfluorid. Futteraufnahme 50 g Hafer, Gewichtsverl. 27 %.
21. Tag: 0,015 g Natriumfluorid. Futteraufnahme 20 g Hafer, Gewichtsverl. 29 %. Zunehmende Schwäche. Das Zucken der Kopfmuskulatur und der Ohren ist an diesem Tage noch einige Stunden nach der Injektion wahrzunehmen. Salivation nicht beobachtet.
22. Tag: 0,015 g Natriumfluorid. Futteraufnahme 30 g Hafer, Gewichtsverl. 30 %. Vereinzelte Zuckungen auch in der Nackenmuskulatur.
23. Tag: Das Tier wurde um 9^{30} Uhr, (24 Stunden nach der 22. Injektion) von der Carotis aus entblutet. 10 Minuten vorher wurden aus der Ohrvene einige Tropfen Blut entnommen und die Zahl der roten Blutkörperchen mit dem Thomas Zeiss'chen Zählapparat gezählt. Die Zahl der roten Blutkörperchen war unverändert. (5400000 pro 1 ccm Blut.)

Ca-Bestimmungen im Serum.

Blutentnahme	Ca Gehalt pro ccm Serum in mg	Verminderung des Ca Gehaltes im Serum in Proz.
Vor der Injektion	0,172 mg	
24 Stunden nach der 8. Injektion	0,158 mg	8,2 %
16 Stunden nach der 22. Injektion	0,164 mg	2,3 %
24 Stunden nach der 22. Injektion	0,150 mg	12,8 %

Aehnlich wie bei den Oxalaten sieht man auch bei den Fluoriden nur bei der akuten Vergiftung eine starke Abnahme des Kalkgehaltes im Serum, und zwar bei dreimaliger Injektion von 0,05 g Fluornatrium pro Kilo Körpergewicht subkutan — in Abständen von je einem Tag — um 49,5 %. Bei den chronischen Vergiftungen ist als höchste Abnahme nur 12,8 % gefunden worden. Trotz dieser geringen Abnahme treten Erscheinungen von Tremor und krampfartigen Zuckungen auch hier auf. Charakteristisch ist auch bei den chronischen Vergiftungen mit Fluoriden die sehr starke Gewichtsabnahme (bis zu 30 %) und die Verweigerung der Nahrungsaufnahme.

Aus diesen Beobachtungen geht hervor, daß das Blut bestrebt ist, seinen Kalkgehalt auf einer bestimmten Höhe zu erhalten und bei Verlust desselben rasch Calcium aus den Geweben heranzieht. Es erhebt sich die weitere Frage, ob die Erscheinungen bei den Vergiftungen mit Oxalaten und Fluoriden darauf beruhen, daß der Kalkgehalt im Blute erniedrigt ist oder daß gewisse Organteile kalkarm werden. Diese Frage ist für die Wirkung auf das Herz einer experimentellen Prüfung zugänglich. Zu diesem Zwecke wurde an einem isolierten Froschherz die Wirkung eines Normalserums sowie des Serums eines Kaninchens, dessen Kalkgehalt durch Injektionen von Oxalat um 27 % erniedrigt war, geprüft. Es zeigte sich, daß das mit Oxalat vorbehandelte Serum auf das Froschherz nicht anders einwirkte als Normalserum.

Eine am Kymographion aufgenommene Kurve zeigte dieses. (Die Kurve liegt der Originalarbeit bei.)

Zusammenfassung.

Die Ergebnisse der Arbeit lassen sich dahin zusammenfassen:

1.) Die kalkfällenden Oxalate und Fluoride führen bei subkutaner Darreichung kleiner Mengen (Natriumoxalat täglich 0,005 g pro Kilo Körpergewicht, beziehungsweise Natriumfluorid täglich 0,015 g pro Kilo Körpergewicht) zu einer geringen Erniedrigung des Kalkspiegels im Blut. Selbst bei lange Zeit fortgesetzten täglichen Injektionen sinkt der Kalkspiegel im Blute nur wenig. Rein rechnerisch würde 0,005 g Natriumoxalat — in das Blut übergetreten — genügen, um 11,3 % des Kalks im Serum zu fällen. Es betrug der Kalkverlust im Serum nach der 10. Injektion (30 Miunten nach der Injektion) 8 %, nach der 26. Injektion 17 %.

2.) Grössere Mengen von Oxalaten und Fluoriden auf einmal injiziert bewirken eine stärkere Herabsetzung des Kalkspiegels. Eine einmalige Injektion von 0,12 g Natriumoxalat pro Kilo Körpergewicht erniedrigt den Kalkspiegel nach einer Stunde um 9,1 %, nach 2 Stunden um 22,7 %. Der Kalkgehalt steigt bald wieder an, 7 Stunden nach der Injektion beträgt der Verlust nur mehr 13,5 %. In einem Falle, bei dem der Blutdruck sehr erniedrigt war, betrug der Kalkverlust im Serum 65 %.

3.) Da sowohl die Oxalate als die Fluoride das Herz schädigen, könnte vermutet werden, daß die Erniedrigung des Kalkspiegels im Blute die Ursache der Herzschädigungen ist. Dies trifft nicht zu. Auf ein isoliertes Froschherz wirkt das Serum mit einem Kalkverlust von 27 % nicht anders als das Normalserum.

4.) Die geringe Kalkabnahme im Serum bei der chronischen Vergiftung, sowie das rasche Wiederansteigen des Kalkgehaltes nach der anfänglichen Erniedrigung bei der akuten Vergiftung, sprechen dafür, daß das Serum ein starkes Bestreben zeigt, seinen Kalkgehalt zu erhalten.

Es muß daher Kalk aus den Geweben rasch zu Gunsten des Serums mobil gemacht werden. In Betracht kommt wohl in erster Linie das Knochengerüst. Es sei hier erwähnt, daß aus anderen im Institut zur Zeit stattfindenden Experimenten hervorgeht, daß auch die Kerne der Zellen ihren Kalk abgeben.

5.) Bei der chronischen Vergiftung mit Oxalaten (subkutan) hören die Tiere sehr bald zu fressen auf. Das schließliche Eingehen der Tiere kann als Verhungern aufgefasst werden.

Herrn Professor Dr. A. Jodlbauer, sowie Herrn Privatdozenten Dr. K. Hilz und Herrn Assistenten Dr. E. Metzger danke ich bestens für ihre Unterstützung bei der Ausführung dieser Versuche.

Lebenslauf.

Ich, Karl Fleischmann, bin geboren am 24. August 1903 als Sohn des Gerichtsobersekretärs Simon Fleischmann und dessen Ehefrau Mina, geb. Hommel, in Fürth in Bayern.

In meiner Heimatstadt besuchte ich vom 6. bis zum 10. Lebensjahre die Volksschule und trat im September 1913 in das dortige Humanistische Gymnasium ein, dem ich 9 Jahre ununterbrochen als Schüler angehörte. Nach abgelegter Reifeprüfung widmete ich mich vom Sommersemester 1922 bis Wintersemester 1924/25 einschließlich dem tierärztlichen Studium an der Ludwig Maximilians-Universität in München. Dort habe ich auch die tierärztliche Vorprüfung abgelegt. Im Sommersemester 1925 setzte ich das tierärztliche Studium an der Tierärztlichen Hochschule in Wien fort. Während des Wintersemesters 1925/26 und des Sommersemesters 1926 oblag ich meinen Studien wieder an der Tierärztlichen Fakultät der Universität zu München und bestand daselbst am 15. Dezember 1926 die tierärztliche Fachprüfung.